

# 银杏内酯和银杏叶提取物对纹状体和边缘系统

## 多巴胺及其代谢产物含量的影响

沈阳药科大学(110015) 吴春福\* 游松 刘雯 徐勇猛 李逢利 姚新生

**摘要** 应用高效液相色谱电化学检测方法,发现银杏内酯10mg/kg给大鼠灌胃6d,能够升高纹状体多巴胺(DA)含量和DA与二羟苯乙酸(DOPAC)和高香草酸(HVA)比值,降低边缘系统HVA含量,但升高DA/DOPAC,DA/HVA比值。银杏叶提取物50mg/kg给大鼠灌胃6d,对纹状体和边缘系统DA/HVA比值有升高作用。提示银杏内酯和银杏叶提取物对大鼠纹状体和边缘系统DA代谢有一定抑制作用。

**关键词** 银杏内酯 银杏叶 提取物 多巴胺 纹状体 边缘系统

在银杏叶提取物中除含有较多黄酮甙类化合物外,银杏内酯也是其中一组具有较强生物活性的萜类化合物<sup>[1]</sup>。临床研究和实验室研究均证明银杏叶提取物能够促进大脑循环代谢<sup>[2、3]</sup>,改善记忆功能<sup>[4~5]</sup>,抗动物实验性抑郁症<sup>[6]</sup>等。银杏叶提取物还能够增加大鼠纹状体DA含量,降低海马核5-羟吲哚乙酸含量<sup>[7]</sup>。然而,有报道指出<sup>[8]</sup>,银杏叶对多种机体功能失调的治疗作用似乎主要受其所含的银杏内酯与机体内活性物质相互作用的影响。因此,研究银杏内酯是否具有与银杏叶相似的作用及其在银杏叶治疗作用中的地位,对进一步开发利用银杏叶及阐明银杏叶的作用机理很有意义。今主要研究银杏内酯和银杏叶提取物对大鼠纹状体多巴胺含量的影响。

### 1 材料与方 法

1.1 动物: 雄性SD大鼠, 体重180~220g, 由沈阳药科大学实验动物室提供。

1.2 给药与取材: 大鼠24只, 随机分为4组, 每组6只。分别灌胃给予溶媒2ml/kg, 银杏内酯5、10mg/kg和银杏叶提取物50mg/kg。每天灌胃给药1次, 连续6d。末次给药后1h, 将大鼠断头, 迅速取出大脑, 在冰台上分离出纹状体和边缘系统(包括中隔核, 伏核和嗅核等部位)。称重后立即放入350 $\mu$ l冰冷的0.4mol/L高氯酸中(含0.5mmol/L EDTA和0.01%半胱氨酸)<sup>[9]</sup>, 匀浆后高速离心(12000r/min, 20min, 4 $^{\circ}$ C), 取上清液20 $\mu$ l直接注入高效液相色谱电化学检测系统, 同时测定DA及其代谢产物DOPAC和HVA含量。

1.3 生化测定: 测定条件如前报道<sup>[10]</sup>。应用外标法定量。

1.4 药物与试剂: 银杏内酯(含量95%以上), 银杏叶提取物(含总黄酮24%, 银杏内酯6%)由本校天然药物化学教研室制备。用前以0.5%羧甲基纤维素钠混悬。

盐酸多巴胺为瑞士Fluka产品, 二羟苯乙酸为日本Nacaloi Tesoue产地, 高香草酸为美国Merck产品。其它所用试剂均为市售分析纯。

### 2 结果

银杏内酯10mg/kg灌胃给药6d, 显著增加大鼠纹状体DA含量及DA/DOPAC, DA/HVA比值。银杏内酯5mg/kg及银杏提取物50mg/kg对纹状体DA含量仅呈增加趋势( $P > 0.05$ ), 但使DA/HVA 比值升高(表1)。

\*Address: Wu Chunfu, DePartment of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang

表 1 银杏内酯和银杏叶提取物对大鼠纹状体DA含量的影响 ( $\mu\text{g/g}$ 湿组织) ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (mg/kg)	DA	DOPAC	HVA	DA/DOPAC	DA/HVA
对照组	—	11.53 ± 1.97	0.88 ± 0.22	0.99 ± 0.12	13.36 ± 1.82	11.72 ± 0.88
银杏内酯	5	12.82 ± 0.34	1.40 ± 0.17	0.92 ± 0.13	13.12 ± 1.75	14.31 ± 2.32*
	10	14.16 ± 0.21*	0.72 ± 0.26	0.85 ± 0.10	21.11 ± 7.45*	15.89 ± 0.72**
银杏叶提取物	50	12.89 ± 1.49	0.84 ± 0.20	0.94 ± 0.14	15.68 ± 2.34	13.88 ± 1.72*

注: n = 6, 与对照组比较\*P < 0.05 \*\*P < 0.01 t检验(下同)

银杏内酯及银杏叶提取物对边缘系统DA水平无明显影响。银杏内酯10mg/kg使HVA水平显著下降,对DA/DOPAC和DA/HVA比值有明显升高作用。5mg/kg及银杏叶提取物50mg/kg对边缘系统DA/HVA有明显升高作用(表2)。

表 2 银杏内酯和银杏叶提取物对大鼠边缘系统DA含量的影响 ( $\mu\text{g/g}$ 湿组织)

组别	剂量 (mg/kg)	DA	DOPAC	HVA	DA/DOPAC	DA/HVA
对照组	—	2.08 ± 0.23	0.21 ± 0.05	0.25 ± 0.02	9.98 ± 1.32	8.24 ± 1.07
银杏内酯	5	2.27 ± 0.26	0.23 ± 0.04	0.22 ± 0.03	10.20 ± 1.70	10.34 ± 1.21**
	10	2.26 ± 0.70	0.19 ± 0.06	0.19 ± 0.05**	11.84 ± 1.28*	11.88 ± 2.49**
银杏叶提取物	50	2.21 ± 0.45	0.20 ± 0.03	0.22 ± 0.08	11.25 ± 2.06	10.39 ± 1.83*

### 3 讨论

神经递质与其代谢产物的比值可作为神经递质代谢的一个指标<sup>[11]</sup>。递质/代谢产物比值的降低意味着递质更新率的增加<sup>[12]</sup>。结果显示银杏内酯或银杏叶提取物能够显著增加DA/DOPAC和/或DA/HVA比值,提示银杏内酯和银杏叶提取物对纹状体和边缘系统DA代谢具有一定抑制作用。

尽管许多研究证明银杏叶提取物可影响中枢神经系统功能<sup>[4~6]</sup>及大鼠脑中单胺递质的代谢<sup>[7]</sup>,然而对被称为血小板激活因子拮抗剂的银杏内酯在此方面的作用的研究却很少。Cl-ostre<sup>[13]</sup>报道,银杏内酯的标准提取物BN52063对强迫游泳所致小鼠行为绝望的不动时间具有缩短作用,提示银杏内酯具有抗忧郁作用。小鼠的这种绝望行为与中枢儿茶酚胺系统功能有关<sup>[14]</sup>。DA拮抗剂, $\beta$ -肾上腺素能拮抗剂,5-羟色胺能激动剂和拮抗剂均能对抗BN52063对小鼠绝望行为的影响<sup>[13]</sup>,从而提示银杏内酯的抗忧郁作用与中枢单胺能神经系统有关。然而,目前尚无证据显示银杏内酯对 $\beta$ -, DA或5-羟色胺受体结合有影响,对BN52063的这种作用只能用血小板激活因子受体与cAMP代谢系统的关系来解释,因为应用磷酸二酯酶抑制剂异丁基黄嘌呤增加脑内cAMP含量可以加强BN52063的作用<sup>[13]</sup>。我们的实验结果首次表明银杏内酯能够干扰大鼠脑中DA代谢,尽管产生这种作用的机理尚不清楚。银杏内酯作为公认的血小板激活因子拮抗剂,是否能通过影响血小板激活因子的膜效应而影响多巴胺能系统的功能,值得进一步研究。

本研究应用的银杏叶提取物含有6%的银杏内酯。银杏叶提取物50mg/kg对大鼠纹状体和边缘系统的作用与银杏内酯5mg/kg的作用相似。因此推测在银杏叶提取物对中枢多巴胺

(下转第262页)

量达1.65kg，与P<sub>578</sub>相似，见表1。

2.2 茯苓切片质量比较：从外观色泽、组织致密度、透明度、传统饮片收购等级等项来看，F<sub>1</sub>均和2个亲本相似，无明显区别，见表2。

表1 融合株与亲本的产量比较

菌株	容	最大个苓	单容最高	均产	空容率
号	数	(kg)	产量	(kg/容)	(%)
			(kg)		
P <sub>1</sub>	10	0.55	0.60	0.50	10
F <sub>1</sub>	10	1.65	2.25	1.73	0
P <sub>578</sub>	10	1.55	5.75	2.20	0

表2 融合株与亲本茯苓切片质量比较

编号	色泽	细密度	透明度	等级
P <sub>1</sub>	纯白	细密	半透明网状	1
F <sub>1</sub>	纯白	细密	同上	1
P <sub>578</sub>	纯白	细密	同上	1

注：切片厚度1~2mm

### 3 讨论

鉴定融合菌株，我们除采用统计融合菌种菌丝体与亲本菌丝体的形态和生理状况的差异外，还采用了同功酶谱电泳分析法。同功酶是基因表达的直接产物，对不同品系和个体其同功酶可存在差异。本试验用的融合种(F<sub>1</sub>)，在相同条件下，出现浅色新谱带，在相同谱带中，也有加深加宽的结果，显示了与亲本差异，因而证明为融合种。从栽培试验的结果看，融合种的产量介于2个亲本之间，平均每容产鲜苓1.73kg，明显高于P<sub>1</sub>，其个体成形好，质量坚实，结苓大，但产量仍低于P<sub>578</sub>，而P<sub>1</sub>则没有显示其以往栽培试验中的优势<sup>[1]</sup>，显示性状不够稳定，分析其原因可能与1991年栽培季节正遇安徽遭到特大洪灾，大别山区困于雨水过多，苓场条件变劣有关。由于杂种优势是一复杂的遗传现象，是多基因的综合结果，即使在原生质体融合技术中，我们筛选了异核体，并保证了它的纯度，但在多大比重上，实现了基因重组或互补，并能在野外栽培试验中，稳定地、定向表达出具有2个亲本的优良性状，成为希望得到的“目的融合子”，还待进一步探索。

#### 参 考 文 献

- 1 朱泉娣，等。中草药，1992，23(11)：597 (1994-01-25收稿)
- 2 王岳五，等。生物工程学报，1988，4(3)：23 (上接第254页)

代谢的影响中，银杏内酯可能起重要作用。

致谢：陈大为副教授为本研究给予大力支持。

#### 参 考 文 献

- 1 游松，等。沈阳药学院学报，1988，5：142
- 2 Le Poncin Lafitte M, et al. Arch Int Pharmacodyn, 1980, 243: 236
- 3 Karcher L, et al. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 1984, 327: 31
- 4 Subham z, et al. Int J Clin Pharmacol Res, 1984, 4: 89
- 5 Winter E. Pharmacol Biochem Behav, 1991, 38: 109
- 6 Porsolt R D, et al. Pharmacol Biochem Behav, 1990, 36: 963
- 7 Morier-Tessier E, et al. Biogen Amines, 1987, 4: 351
- 8 Michel P F, et al. Ginkgolides: Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives, Braquet P (ed), Barcelonai, J.R. Prous SA, 1988, 1: 1
- 9 张林魁，等。药学学报，1987，22(8)：591
- 10 吴春福，等。中药药理与临床，1992，8：5
- 11 Schwarting R K W, et al. Pharmacol Behav, 1992, 41: 675
- 12 Commissiong J W. Biochem Pharmacol, 1985, 34: 1127
- 13 Clostre F, et al. Ginkgolides, Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives, Braquet P (ed), Barcelonai, J R Prous S A, 1988, 1: 649
- 14 Porsolt R D, et al. Eur J Pharmacol, 1979, 57: 201

(1994-05-07收稿)